Lane Medical Library

Ein Fall von Chorionepithelioma malignum

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Hermann Gottesbüren
aus Bochum

Universitätsverlag von Robert Noske in Borna-Leipzig
1928

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

Referent: Professor Dr. v. Oettingen
Dekan: Professor Dr. Ritter von Baeyer

Meinen Eltern gewidmet

Im Jahre 1889 beschrieb Sänger unter dem Namen Deciduoma und später Sarkoma deciduo-cellulare eine Erkrankung von ungeheurer Malignität, bei der im Uterus ein Tumor entsteht, der Metastasen auf dem Blutwege macht und in kurzer Zeit zum Tode führt. Sänger hielt den Tumor, wie der Name schon sagt, für ein Sarkom, das von der Decidua, und zwar von der Decidua graviditatis ausgehen sollte. Der Sarkomcharakter wie auch die Herkunft des Tumors wurde aber nicht allgemein anerkannt. Die Anschauungen über diese Erkrankung und mit ihnen die Namen wechselten häufig. Bald findet man die Geschwulst unter dem Namen Deciduoma malignum, bald unter Carcimoma syncytiale, Placentoma, Syncytioma malignum u. a. ähnlichen Bezeichnungen, bis Marchand nachwies, daß der Tumor von der Langhansschen Zellschicht und dem Syncytium der Chorionzotten ausging. Anfangs glaubte man, eine Geschwulst vor sich zu haben, die sich aus fötalen und mütterlichen Zellen aufbaute, denn man leitete die Herkunft der Langhanszellen von dem fötalen Ektoblast, die des Syncytiums noch vom mütterlichen Gewebe ab. Seitdem sich die Ansicht über die gleiche Abstammung von Syncytium und Langhansscher Zellschicht, nämlich vom fötalen Ektoderm, allgemeine Anerkennung verschafft hat, führt die Neubildung einheitlich den Namen Chorionepithelioma malignum. Es ergibt sich also die auffallende Erscheinung, daß fötale Zellen, die außer einer der Mutter körpereigenen Komponente, die sie durch die Erbmasse des Eies erhalten haben, noch einen fremden Anteil besitzen, der ihnen durch das das Ei befruchtende Sperma übermittelt ist, im Körper der Frau wuchern und ihn vernichten. Mit dem Nachweis der Abstammung des Tumors von den Chorionepithelien war gleichzeitig bewiesen, daß die Geschwulst mit ihrem Ausgang vom Uterus nur nach Gravidität vorkommen kann, und daß ihr Auftreten nach Schwangerschaft nicht rein zufällig ist. Ferner ist hierdurch das Alter der Frauen, die von Chorionepitheliom befallen werden können, eindeutig festgelegt, sobald und solange die Frau eben befruchtungsfähig ist. Im Chorionepitheliom haben wir eine Geschwulst vor uns, bei der wir den Termin der Entstehung fast bis auf den Tag

bestimmen können, während wir bei den anderen malignen Tumoren noch vollkommen im Dunkeln tappen und geneigt sind, die Schaffung der Entstehungsmöglichkeit schon in die Zeit der ersten Entwicklung in utero zu verlegen. Das häufige Auftreten von Chorionepitheliom nach Blasenmole wurde schon frühzeitig beobachtet. Diese Beobachtungen führten dazu, daß viele Autoren, so Veit, Hitschmann und Christofoletti, totale oder wenigstens partielle Blasenmolenbildung der Placenta als notwendige Voraussetzung für die Bildung eines Chorionepithelioms annahmen. Nach Kehrer ging eine Blasenmole aber nur in 33—40% der Fälle dem Chorionepitheliom voraus. van der Hoeven stellte in 50%, Hitschmann und Christofoletti in 44% der Fälle eine vorausgegangene Blasenmole fest. Die von Seitz angegebenen Zahlen halten sich ebenfalls in dieser Höhe: 40% der Chorionepitheliome traten nach Blasenmole, 30% nach Abortus, 25% nach normaler Schwangerschaft auf. Die übrigen Fälle folgten ektopischen Graviditäten. Bei diesen Zahlen muß man aber bedenken, daß nur die ganz sicher beobachteten Blasenmolen zur Statistik verwandt wurden. Es werden in Wirklichkeit noch viel Fälle von partieller Blasenmole bei Abortiveiern, die nicht bemerkt wurden, dazu kommen, und sich so der Prozentsatz viel höher stellen, wenn auch bis jetzt die Behauptung von Veit, daß jedem Chorionepitheliom eine Blasenmole vorausgehen müsse, noch nicht bewiesen werden konnte. Etwas genauer sind die Statistiken, die anzeigen, in wie viel Fällen die Blasenmole in ein Chorionepitheliom übergeht. Abgesehen von älteren, wegen ungenügenden Materials ungenauen Statistiken, die von 0,1% bis 64% schwanken, hält man die neueren Aufstellungen für einigermaßen zutreffend. Nach Hitschmann und Christofoletti bildet sich in 7,5% der Fälle nach Blasenmole ein Chorionepitheliom heraus. Ludwig Seitz gibt eine etwas geringere Verhältniszahl, nämlich 6,5 an. Anton Sunde hat bei 122 Patientinnen mit Blasenmole Nachuntersuchungen angestellt, und zwar mindestens 5 Jahre lang, durchschnittlich sogar 12½ Jahre lang, und nur bei 6 Frauen, also in 5% hat sich ein Chorionepitheliom entwickelt. Man muß also vor allem nach Blasenmolenschwangerschaft die Frauen im Auge behalten, aber auch die Möglichkeit des Auftretens nach Abortus und Schwangerschaft nicht außer Acht lassen.

Das klinische Bild dieser Krankheit beherrschen starke Blutungen, die nach einer normalen Geburt, häufiger aber nach Abortus und in den meisten Fällen nach Blasenmole auftreten. Diese Blutungen lassen zunächst an eine Retention von Placentarteilen denken. Der vermeintliche Placentarpolyp wird entfernt. Die Blutung steht. Jedoch fällt jetzt schon häufig auf, daß die Frauen sich sehr schlecht von den vor-

ausgegangenen Blutungen erholen. Die Anämie, die diese Krankheit begleitet, wird stärker, der Hämoglobingehalt wird bis zu 10% (Fränkel) reduziert. Madou und Guidal beobachteten ein Blutbild wie bei der perniciösen Anämie. Dazu tritt gewöhnlich noch Albuminurie, und plötzlich beginnen die Blutungen von neuem. Die Anämie nimmt zu, die Frauen bieten ein Bild hochgradiger Kachexie dar, die wahrscheinlich durch die toxischen Stoffwechselprodukte der Geschwulst bedingt ist. Außer den Genitalblutungen können in dieser Zeit Erscheinungen wie Bluthusten und Symptome des Hirndrucks auftreten. Der Tumor hat metastasiert.

Ganz abgesehen von den Metastasen treten die ersten Erscheinungen nicht unbedingt kurz nach einer Gravidität auf, sei sie nun normal gewesen oder nicht, sondern es können Wochen, Monate und selbst Jahre vergehen, ehe die ersten Anzeichen vom Vorhandensein des Tumors sich geltend machen. Krösing beobachtete eine Latenz von 5½ Jahren, und Anton Sunde sah in zwei Fällen 7 Jahre nach der letzten Gravidität sich die Geschwulst entwickeln. In der Literatur sind aber noch Fälle beschrieben, die weit über diese Zeit hinausgehen. Hierdurch ist es möglich, daß auch Frauen, die schon längere Zeit im Klimakterium stehen, von der Krankheit befallen werden. Ganz im Gegensatz zu der Erkrankung nach langer Latenz stehen Chorionepitheliome, die sich noch vor Ablauf oder Unterbrechung der Gravidität entwickelten und metastasierten. Das Krankheitsbild des Chorionepithelioms ist also überaus reich an Überraschungen. Einmal die lange Latenz, dann wieder Beobachtungen von Tumoren, die vor der Ausstoßung der Frucht auftreten, ferner in dem einen Falle frühzeitige Metastasierung, ehe man überhaupt den primären Tumor bemerkt hat, in dem anderen Falle trotz langen Bestehens der Erkrankung keine Metastasenbildung. Als letzte kämen dann noch die seltsamen Fälle von ektopischem Chorionepitheliom, bei dem man im Fruchtalter selbst überhaupt keinen Tumor findet, sondern nur in entfernten Körperteilen.

Untersucht man die Frauen, um die Ursache der Blutungen festzustellen, so findet man den Uterus häufig vergrößert, von einer Konsistenz wie in der Schwangerschaft, der Cervikalkanal ist meistens durchgängig. Tritt die Erkrankung kurz nach der Schwangerschaft auf, so findet man eine ungenügende Involution der Gebärmutter. Die Uterushöhle ist mit weichen, bröckligen Massen angefüllt, von denen sich leicht meist unter starker Blutung einzelne Teile abdrücken lassen. Der Tumor kann mit breiter Basis der Wand des Uterus aufsitzen und nur flach vorspringen, oder auch knotenförmig und polypös in das Cavum uteri sich vorwölben. In vielen Fällen kann man multiple Knoten im Uterus feststellen, dazu können noch stark zu Blutungen

neigende Tumoren vom selben Charakter in der Scheidenwand und an der Portio vorhanden sein. Die Neubildungen der Scheide haben, so lange sie die Wand der Vagina noch nicht durchbrochen haben und ulceriert sind, das Aussehen von Varicen. Durch das bedeckende Epithel schimmern sie bläulichrot hindurch. Im Uterus selbst findet man nicht immer eine Geschwulst, in vielen Fällen sind nur die Vagina oder ganz entfernte Körperteile Sitz von Tumoren. In diesen Fällen, bei denen sich der Tumor fern von der Einnistungsstelle des Eies entwickelt, spricht man von ektopischem Chorionepitheliom. Der Uterus oder bei Tubargravidität die Tube wird auch bei genauester mikroskopischer Untersuchung vollkommen frei von Geschwulstelementen gefunden. Man muß die ektopischen Chorionepitheliome also als selbständige Tumoren auffassen und nicht als Metastasen eines noch nachweisbaren Muttertumors im Uterus. Die meisten ektopischen Chorionepitheliome haben ihren Sitz in der Vagina, an der Portio, am Urethralwulst, an den Labien, andere treten in der Lunge auf. Diese Fälle gehen wegen des blutigen Auswurfes und mit Rücksicht auf den allgemeinen körperlichen Verfall häufig unter der Diagnose floride Phthise. Ebenso lassen Tumoren im Gehirn ohne jeden Befund an den Genitalorganen gar nicht den Verdacht auf Chorionepitheliom aufkommen, und so wird die Diagnose erst bei der Autopsie gestellt. Die Entstehung dieser ektoptischen Tumoren wird allgemein durch embolische Verschleppung von jungen, lebensfähigen Epithelien des Chorions mit anschließender Wucherung erklärt. Den geringsten Grad von Verschleppung findet man bei Tumoren, die noch innerhalb der Gebärmutterwand sitzen, aber weitab von der Oberfläche und rings von Muskulatur oder anderem uterinen Gewebe umgeben. Für gewöhnlich entwickelt sich der Tumor aber im Innern des Uterus oder bei Tubargravidität in der Tube an der Placentarstelle. Von hier aus dringt er unter starker Verdünnung der Wand in die Tiefe. Schon die starke Verdünnung der Wand macht den aufmerksamen Beobachter stutzig. Und zusammen mit den anderen klinischen Erscheinungen wird sein Verdacht auf das Vorhandensein eines malignen Chorionepithelioms gelenkt. Der klinische Befund bei einer Frau mit Chorionepitheliom besteht also im Auftreten von Blutungen nach normaler Geburt, Abort oder meistens nach Blasenmole, die zunächst nach Ausschabung des Uterus stehen. Wiederkehren der Blutungen und des vermeintlichen Placentarpolypen. Starke Verdünnung der Uteruswand. Dazu schwere Anämie und Kachexie der Frau, verbunden mit Albuminurie.

Der Tumor, der diese Erscheinung hervorruft, wächst, wie schon bemerkt, von der Nidationsstelle aus in die Tiefe, springt in das Cavum uteri mehr oder weniger stark vor und kann in manchen Fällen

mächtige Dimensionen erreichen. Die Oberfläche der Geschwulst zeigt einen unebenen, höckerigen Bau und ulceriert leicht, besonders weil eine Infektion bei seinem Vorragen in das Cavum uteri oder in die Vagina nur in den seltensten Fällen ausbleibt. Von diesen infizierten Tumoren geht häufig eine Sepsis aus, die dem Leben der Frau, noch bevor sie durch die Geschwulst selst dahingerafft wird, ein Ende setzt. Begünstigend für die Infektion wirkt die äußerst mangelhafte Gefäßbildung im Tumorgewebe selbst. Die Neubildung wird nekrotisch und zerfällt. Es kommt neben den Blutungen in älteren Stadien zu jauchigem, stinkendem Ausfluß. Bei seinem ausgesprochen in die Tiefe gehenden Wachstum weist die Geschwulst eine ungeheure Destruktionskraft auf, wovon große nekrotische, mit Blut durchtränkte Stellen im mütterlichen Gewebe Zeugnis geben. Man kann häufig schon mit bloßem Auge Ausläufer im mütterlichen Gewebe feststellen, die tief in das Myometrium reichen. Selbst bis zum Peritoneum dringt die Geschwulst vor und bricht in die freie Buchhöhle ein. Falls es hierbei nicht zur tödlichen Blutung kommt, wuchert der Tumor weiter, verwächst mit der Wand des Dünndarms und der Blase, überbrückt den hinteren Douglasraum und dringt in die Wand des Rectum ein. Der häufig multipel auftretende Tumor ist im Gegensatz zum Placentarpolypen weich und bröcklig, von blaßroter Farbe, die indessen bei längerem Bestehen infolge von Blutungen aus arrodierten Gefäßen in tiefrot und braun umschlägt. Diese Blutungen verwischen auch die sonst ziemlich scharfe Grenze der Neubildung. Die umgebende Muskulatur ist infolge der hochgradigen Anämie sehr blaß.

Ganz ähnlich ist das Aussehen etwa vorhandener Metastasen, nur daß hier die Blutungen einen noch größeren Eindruck machen. Im Innern der Geschwulst sind oft große Hohlräume vollkommen mit Blut ausgefüllt. So kommt es, daß im Primärtumor und in den Metastasen die inneren Schichten fast nur aus flüssigem oder geronnenem Blut bestehen, durchsetzt mit Resten von Tumor- und mütterlichem Gewebe. Die Randteile zeigen dagegen eine deutliche Gewebsstruktur. In günstigen, wenig mit Blut durchtränkten Abschnitten kann man eine große Affinität der Ausläufer zu den mütterlichen Gefäßen feststellen, bei größeren Venen kann man die Tumormassen innerhalb des Gefäßlumens sehen. Durchbrechen die Ausläufer die Gefäßwand, so muß es natürlich zu Blutungen kommen, und dadurch, daß fortwährend und zu verschiedenen Zeiten Gefäße arrodiert werden, erhält der Tumor durch die je nach dem Alter der Blutungen verschiedene Farbe ein buntes, scheckiges Aussehen. Sind multiple Knoten vorhanden, so ist es äußerst schwer, ja unmöglich, den ältesten Tumor herauszufinden.

Betrachtet man im mikroskopischen Bilde zunächst die Uterusschleimhaut und das übrige Gewebe des Uterus, fern von dem Tumor, so findet man, abgesehen von einer geringen, serösen Auflockerung, leichten Hyperämie und ganz geringer kleinzelliger Infiltration vollkommen normale Verhältnisse. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, daß bei Chorionepitheliom, sowohl bei solchem mit gewöhnlicher Lokalisation an der Placentarstelle und auch bei ektopischem Chorionepitheliom eine Deciduabildung des öfteren beobachtet wurde. In diesen Fällen zeigt die Decidua fern von dem Tumor nicht die geringste Anomalie. Je näher man indessen dem Tumor kommt, desto stärker wird die Hyperämie, die seröse Durchtränkung und die kleinzellige Infiltration. Das Epithel wird allmählich unregelmäßig, zeigt nekrotische Abschnitte und verschwindet schließlich ganz. Auch in der Muskosa und im Myometrium tauchen jetzt die ersten Nekrosen und Hämatome auf. Ferner findet man im mütterlichen Gewebe große, vielgestaltige Zellen, die offenbar schon Zellen der chorialen Invasion darstellen. Die Grenze zwischen Geschwulst und mütterlichem Gewebe bildet ein Streifen aus Fibrin mit eingelagerten Leukozyten, Tumorelementen und nekrotischen Stromazellen der Uterusschleimhaut. Dieser Streifen ist dem Nitabuchschen Fibrinstreifen bei der normalen Placentation gleichzusetzen. Beim Chorionepitheliom ist dieser Streifen noch häufiger von Ausläufern durchbrochen als bei normalen Verhältnissen. Stellenweise fehlt der Streifen ganz, so daß man den Eindruck hat, als fehle hier die natürliche Reaktion des mütterlichen Gewebes gegenüber dem Eindringen der chorialen Zellen. Das Innere des Tumors selbst besteht aus vereinzelten nekrotischen Gewebspartien teils mütterlicher, teils chorialer Herkunft, eingebettet in Blutmassen, deren einzelne Formelemente sich nur in wenigen frischen Blutungen erkennen lassen. Betrachtet man dagegen die Randteile des Tumors, wo die Gewebsstruktur gut erhalten ist, so findet man in vielen Fällen ein Bild, das durchaus dem des normalen Chorionepithelioms in den ersten Schwangerschaftsmonaten gleicht. Der Tumor baut sich aus zwei Gewebsformen auf, die beide ihren Ursprung vom fötalen Ektoblast nehmen, nämlich aus Zellen, die der Langhansschen Zellschicht und dem Syncytium des Chorions entstammen. Das Syncytium bildet verästelte Protoplasmamassen und unregelmäßige zusammenhängende Balken mit gleichen Kernen. Innerhalb dieser Protoplasmaklumpen findet sich reichliche Vacuolenbildung, die dem Syncytium ein wabiges und schaumiges Aussehen verleiht. Die Vacuolenbildung versucht man durch Annahme der Bildung eines tryptischen Fermentes innerhalb des Syncytiums zu erklären, mit dessen Hilfe das Chorionepithel mütterliches Gewebe auflösen, sich auf diese Weise ernähren und gleich-

zeitig in das Gewebe weiter vorschieben kann. Die Kerne des Syncytiums sind sehr chromatinreich, unregelmäßig verteilt und teilen sich amitotisch. Am Syncytium kann man im frischen Zustande einen deutlichen Bürstenbesatz nachweisen, der sich allerdings nur in bestimmten Funktionsstadien finden soll. Die Langhanszellen haben im Gegensatz zum Syncytium eine scharfe Grenze, einen großen Kern, der sich mitotisch teilt. Das Protoplasma ist mit einem besonders reichlichen Glycogengehalt ausgezeichnet. Die Zellen liegen eng aneinander, haben runde, kubische oder auch polyedrische Form. Haben Langhanszellen und Syncytium dieselbe Anordnung beibehalten, und sind sie im selben Verhältnis wie beim normalen Chorionepithel vorhanden, so wurden diese Formen früher von Marchand als typische Form des Chorionepithelioms bezeichnet. Bei den von Marchand als atypische Chorionepitheliome gekennzeichneten Fällen findet man ganz andere Verhältnisse. Die normale Anordnung der Langhanszellen und des Syncytiums ist verloren gegangen, beide Elemente liegen wirr durcheinander und eine Zellart überwiegt häufig die andere. Heute wird diese Einteilung in typische und atypische Formen nicht mehr aufrechterhalten, da sie uns über den weiteren Verlauf gar keinen Aufschluß gibt. Man macht unter den beiden Zellformen keinen großen Unterschied mehr, da sie nur zwei verschiedene Erscheinungsformen ein und desselben Gewebes sind. Ferner findet man beide Formen fast nie rein vor, sondern nur Übergänge von einer Art in die andere oder beide in demselben Geschwulstknoten nebeneinander. Bei den früher als atypische Form gekennzeichneten Fällen windet sich das Syncytium guirlandenartig durch die Langhanssche Zellschicht oder ist in einzelnen Klumpen in dieselbe eingesprengt. Keineswegs ist die Langhanssche Zellschicht an ihrer Oberfläche immer von Syncytium bedeckt. Das Syncytium zeigt auch hier seine durch die Vacuolenbildung hervorgerufene schaumige und wabige Struktur.

Der Hauptteil des Tumors wird aber nicht von diesen beiden Zellarten gebildet, sondern von Blut, teils in flüssiger Form, wenn allseitig vom Chorionepithel umgeben, teils in geronnenem Zustande, wenn Uterusgewebe sich an seiner Umgrenzung beteiligt. Das durch das verschiedene Alter der Blutung bedingte bunte und scheckige Aussehen am makroskopischen Präparat kehrt auch im mikroskopischen Bilde wieder. Die beiden Tumorelemente sind nicht immer gleichmäßig am Aufbau der Geschwulst beteiligt, vielmehr herrscht einmal die Langhanssche Zellschicht und in anderen Fällen das Syncytium vor. Das Syncytium hat häufiger als die Langhanszellen das Übergewicht, was man schon aus der alten Bezeichnung Syncytioma malignum für Chorionepitheliom erkennen kann. Jedoch sind immer beide Zellformen vorhanden.

Choriales Bindegewebe, also mesodermales Gewebe, findet sich zweifellos in einigen Fällen, sowohl im Primärtumor als auch in den Metastasen. Jedoch kommt das mesodermale Gewebe nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle vor und spielt auch hier gegenüber den ektodermalen Bestandteilen gar keine Rolle. Obwohl an dem Vorkommen von Zottenbindegewebe im Chorionepitheliom nicht mehr gezweifelt werden kann, kann man dem Bindegewebe keine Bedeutung für die Entstehung und Malignität zumessen, da die Bindegewebszellen sich nur in einem geringen Grad von Proliferation befinden und dazu noch von Syncytium und Langhanszellen allgemein umgeben sind. Diese letzteren weisen im Gegensatz zum Bindegewebe alle Stadien der Kernteilung auf. Aktivität zeigen nur die ektodermalen und nicht die mesodermalen Bestandteile. Das Chorionepitheliom hat also kein histiotypes, sondern ein cytotypes Wachstum. Histiotypes Wachstum würde bestehen, wenn das Bindegewebe gleichzeitig mit den Epithelien wucherte, oder zum mindesten den Epithelien nachfolgte. In Wirklichkeit aber wächst das Epithel beim Chorionepitheliom selbständig und bahnt dem Bindegewebe nicht nur den Weg. Mit dieser Tatsache ist ein wichtiger Unterschied zwischen dem malignen Chorionepitheliom und dem normalen Chorion gegeben. Das Fehlen des Bindegewebes ist neben der regellosen Anordnung der Epithelien ein wichtiges Kennzeichen des malignen Chorionepithelioms.

Zeigen die normalen Chorionepithelien und die der pathologischen Wucherung große Ähnlichkeit, ja oft Übereinstimmung im Aufbau und Anordnung, so gilt dies in noch größerem Maße für ihr Verhalten beim Wachstum, so weit man dies aus den morphologischen Verhältnissen rekonstruieren kann. Die Chorionepithelien bei dem malignen Tumor zeigen dieselbe Wachstumsart wie die des normalen Chorions bei der Placentation.

Im Gegensatz zu früher, wo man es für unmöglich und unerhört hielt, daß fötale Zellen mütterliches Gewebe zerstören könnten, faßt man heute die Insertion des Eies und die Placentation als einen aktiven Vorgang auf. Früher, noch Veit ist in seinem 1908 erschienenen Handbuch der Ansicht, suchte man den Befund von chorialen Zellsäulen und überhaupt den ganzen Mechanismus der Placentation durch Verschleppung von fötalem Gewebe in Gewebslücken und minimale Spalträume zu erklären. Den Chorionepithelien wurde jede zerstörende Wirkung abgesprochen.

Heute wissen wir aus den Untersuchungen an jungen menschlichen und tierischen Eiern, daß den Chorionepithelien eine derartige destruierende Kraft innewohnt, wie wir sie nur noch bei malignen Tumoren finden. Die Insertion und Placentation ist unbedingt als ein aktiver

Vorgang anzusehen. Unter Absonderung eines tryptischen Fermentes werden mütterliche Zellen aufgelöst, dienen dem Ei zur Nahrung, und der geschaffene Raum begünstigt das weitere Vordringen. Die Entstehung des tryptischen Fermentes vermutet man in den Vacuolen des Syncytiums. Die Reaktion im mütterlichen Gewebe zeigt sich in Form einer starken, kleinzelligen Infiltration in den umgebenden Partien.

Von der Hauptmasse der Epithelien gehen Zellsäulen ab, die in hohem Maße die Fähigkeit haben, in das mütterliche Gewebe einzudringen. Diese Zellreihen zeigen eine große Affinität zu den Gefäßen, sie wachsen in die Gefäßwand ein, dringen bis zum Endothel, buchten es vor und verdrängen es schließlich. Innerhalb des Gefäßes können sie an der Gefäßwand weiter fort kriechen und das Endothel auf weite Strecken ersetzen. Häufig lassen sie auch die eine oder andere Endothelzelle unberührt liegen. Derartige Befunde stützten früher die Annahme von der maternen Herkunft des Syncytiums aus dem Endothel der Gefäße. Bei der Arrosion der Gefäße ist bemerkenswert, daß die pathologisch wuchernden Chorionepithelien die Fähigkeit, mütterliche Gefäße zu eröffnen, ohne das Blut zur Gerinnung zu bringen, nicht verloren haben. Die Tumorelemente tauchen ebenso wie sonst die normalen Placentarzotten in das strömende mütterliche Blut. Der umgekehrte Vorgang, nämlich der Durchbruch von Chorionepithelien innerhalb eines Gefäßes nach außen, ist auch schon des öfteren beobachtet worden. Zellen, die dem Endothel anliegen, zerstören es und dringen durch die Lücke weiter in die Gefäßwand und in das perivaskuläre Gewebe vor. Wie es bei der normalen Placentation bei der Eröffnung von Gefäßen zu Blutungen kommt, die allerdings nur in das umgebende Gewebe und nie nach außen gehen, treten entsprechend dem stärkeren Wachstum und der häufigeren und brüskeren Arrosion von Gefäßen beim Chorionepitheliom bedeutend stärkere Blutungen teils in das Tumor- und umgebende Gewebe, teils auch nach außen hin auf.

Häufig halten sich die Chorionepithelien in ihrem Wachstum und ihrer Ausbreitung an präformierte Bahnen, dringen in Gefäßen, Lymphspalten und Muskelinterstitien vor, ohne Spuren von einer zerstörenden Wirkung zu hinterlassen. Die im Wege liegenden mütterlichen Zellen werden nicht aufgelöst, sondern umgangen oder beiseite gedrängt. Im Gegensatz dazu findet man aber doch oft genug Stellen, an denen Muskelfasern quer von einer Epithelsäule durchbrochen sind. Solche Vorgänge kann man bei der Placentation bei ganz normaler Decidua natürlich nicht oder nur selten beobachten, da hier die fötalen Epithelien gar nicht bis zur Muskulatur vordringen. In Fällen von atrophischer Decidua und bei Tubargravidität finden die Chorionepithelien in der Schleimhaut nicht genügend Nahrung und Nistmaterial und

greifen deshalb die Muskulatur mit an. Man sieht also, daß diese Art des brüsken Vorgehens auch nichts für das Chorionepitheliom Charakteristisches ist, daß auch normalerweise die Chorionepithelien myolytisch vorgehen können. Das Schicksal dieser Muskelzellen, soweit sie nicht von vornherein verflüssigt sind, ist die Nekrose, falls sie vollkommen von der Blutzufuhr abgeschnitten sind. Viele nekrotische Abschnitte im mütterlichen Gewebe sind nicht auf die tryptische Wirkung der Epithelien zurückzuführen, sondern auf Isolierung und Abschluß von der Blutversorgung. Es kommt nämlich häufig vor, daß die Chorionepithelien innerhalb des Gefäßlumens nach Eröffnung desselben stark wuchern und es schließlich verstopfen. Bei ungenügendem Kollateralkreislauf verfallen die betroffenen Gewebsabschnitte der Nekrose. So sind zweifellos eine große Anzahl, und zwar hauptsächlich die größeren ohne in irgendeinem Zusammenhang mit den wuchernden Epithelien stehenden Nekrosen, durch mangelhafte Blutversorgung zu erklären, andere durch einfache Isolierung von Zellgruppen. Daneben spielt natürlich auch noch der durch die verdauende Fähigkeit der Chorionepithelien bedingte lokale Gewebstod eine nicht zu unterschätzende Rolle. Aber nicht nur im maternen Gewebe, sondern auch bei den fötalen Zellen kommt es hie und da zu Degenerationserscheinungen, und zwar findet man diese regressiven Veränderungen bei den normalen und bei den pathologisch wuchernden Chorionepithelien vor. Am deutlichsten kann man beide, sowohl die Nekrosen im fötalen als auch im maternen Gewebe, bei dem Nitabuchschen Fibrinstreifen finden, der aus Fibrinmassen und eingelagerten Leukozyten als Ausdruck der mütterlichen Abwehrmaßregeln und aus koaguliertem nekrotischem Gewebe chorialer und mütterlicher Herkunft besteht.

Früher nahm man an, daß die Chorionepithelien nicht nur in geschlossenen Zügen in das mütterliche Gewebe eindringen, sondern daß auch einzelne Zellen sich vom Trophoplast oder den Zellhaufen des Chorionepithelioms loslösen und tief in das umgebende Gewebe vorstoßen könnten. Man hatte bei Gravidität im mütterlichen Bindegewebe und in der Muskulatur Zellen von verschiedenster Gestalt gefunden, über deren Herkunft lange Zeit keine Klarheit bestand, bis man zeigen konnte — vor allem haben die Arbeiten Robert Meyers Klarheit geschaffen —, daß sich diese Zellen fast bei jeder Gravidität finden können. Ob sich das Ei nun in die Wand des Uterus oder der Tube implantiert hat, kann man in der Schleimhaut und auch in der Muskulatur diese Zellen beobachten, die wegen der Mannigfaltigkeit ihrer Formen, bald sind sie spindlig oder kugelig, dann wieder Riesenzellen mit unförmlichem Protoplasmaleib und zahlreichen Kernen, verschieden gedeutet sind. Man hat sie für Sarkomzellen, für

Deciduazellen, für eingewanderte Leukozyten, für Endothelien, für syncytiale Wanderzellen gehalten, bis man endlich mit Hilfe von Serienschnitten nachwies, daß sich diese Zellen zu den Chorionepithelien zurückverfolgen lassen. Der Verdacht auf sarkomatöse Entartung der Decidua war, abgesehen von der großen Ähnlichkeit des Bildes, noch dadurch gegeben, daß sich diese Zellen außerhalb des Nitabuchschen Fibrinstreifens fanden, den man als Grenze zwischen Trophoplast und Decidua ansah. Die Autoren, die in diesen Zellen schon Chorionepithelien vermuteten, glaubten syncytiale Wanderzellen vor sich zu haben, denn im histologischen Bilde liegen die Zellen mit den Deciduazellen innig vermischt, Zellverbände kann man kaum nachweisen, so daß man den Eindruck hatte, die Zellen lägen isoliert im mütterlichen Gewebe. Robert Meyer zeigte aber, daß diese Zellen nicht von ihrem Mutterboden fortgewandert, sondern noch mit dem Chorionepithel verbunden waren, also nur Ausläufer desselben darstellten, die sich durch Zellwucherung weit in das mütterliche Gewebe vorschoben. Derselbe Autor konnte auch Zellsäulen zeigen, die den Nitabuchschen Streifen durchbrachen und tief in das außerhalb desselben liegende Gewebe drangen. Die verschiedene Gestalt der Zellen erklärt Robert Meyer durch mechanische Momente, durch die verschiedene Umgebung und damit andersartige Ernährung der Zellen. Zellstränge schieben sich bis zu den Gefäßen vor, können Gefäßwände durchbrechen und ihre Wand ersetzen, ohne daß Gerinnung eintritt. Soweit besteht ihr ganzes Vorgehen in Wiederholung eines physiologischen Vorganges. Die Epithelien können aber innerhalb der Gefäße so stark wuchern, daß sie das Lumen stark verengern und schließlich ganz verstopfen. Die choriale Invasion, wie man den Vorgang nennt, findet sich hauptsächlich in der ersten Hälfte der Schwangerschaft, kann aber auch noch später stattfinden, selbst unter der Geburt, wie Robert Meyer und später auch Zimmermann feststellen konnten. Die ausgesprochensten Fälle von chorialer Zellinvasion hat man an Uteris gefunden, die wegen irgendeiner Krankheit, z. B. Karzinom oder Myom, während der Schwangerschaft exstirpiert wurden. Mächtige kleinzellige Infiltration und entzündlich veränderte Schleimhaut begünstigen die Invasion. Erklärt wird die choriale Zellinvasion von Robert Meyer so, daß das Chorion bei pathologisch veränderter Uteruswand an manchen Stellen nicht die genügende Ernährung findet, deshalb in die Tiefe dringe, Blutbahnen eröffne und sich so die nötige Ernährung suche. Etwas vollkommen Normales ist die Zellinvasion nicht, da sie in ausgeprägter Form fast nur bei kranker Uteruswand vorkommt. An diesem Vorgang braucht sich aber kein Chorionepitheliom anzuschließen, sonst müßte man nach jeder dritten bis vierten Gravidität eine der-

artige Wucherung finden. Im Gegenteil stellt sich die choriale Invasion als etwas Harmloses heraus, da die Kerne kurz nach Ablauf der Gravidität deutliche Zeichen von Degeneration aufweisen, und die ganze Invasion sich spätestens in der dritten Woche des Puerperiums zurückgebildet hat. Bleiben jedoch nach Ausstoßung der Frucht Placentarteile zurück, so bleiben die Erscheinungen bestehen. Robert Meyer nimmt an, daß es bei Placentarretention zur Tumorbildung kommen kann.

Als einzig feststehende Unterschiede zwischen benigner chorialer Invasion und der malignen Wucherung kann man feststellen, daß das maligne Chorionepitheliom im Gegensatz zur einfachen chorialen Invasion in breiteren Zügen von Epithelien vorgeht, und vor allen Dingen, worauf Robert Meyer und Veit großen Wert legen, ohne Zusammenhang mit Zotten-Bindegewebe. Beobachtet man noch drei Wochen nach Ausstoßung der Frucht choriale Zellen ohne wesentliche Degenerationserscheinungen und ohne jeden Zusammenhang mit dem Zottenstroma, dazu Zeichen von Thrombose, Nekrose und Leukozytenanhäufung im mütterlichen Gewebe, so ist die Diagnose Chorionepitheliom zu stellen.

Zwischen ganz ausgeprägten Fällen von chorialer Invasion und Chorionepitheliom besteht eine große Ähnlichkeit, wenn nicht gar Übergänge von der einfachen Invasion zur malignen Entartung vorkommen. Diese Invasion von Zellen in das mütterliche Gewebe ist nichts für die normalen Verhältnisse Charakteristisches, sondern von dem malignen Tumor, sowohl von der Primärgeschwulst wie auch von den Metastasen gehen analoge Sprossenbildungen aus, die dasselbe Bild hervorrufen, wie es sich bei der benignen chorialen Invasion bietet.

Einzelne Zellen der einfachen normalen wie der Invasion bei Chorionepitheliom zeigen häufig Degenerationserscheinungen. Die untergehenden Zellen werden aber immer wieder durch neue Nachschübe ersetzt. Beim Chorionepitheliom kann man derartige regressive Veränderungen wie bei der benignen chorialen Invasion etwas seltener beobachten. Der Befund von regressiven Veränderungen und Degenerationserscheinungen an den Zellen lassen durchaus kein bestimmendes Urteil über die Malignität zu. Es ist deshalb so außerordentlich schwer, aus dem anatomischen Bilde allein die Diagnose zu stellen, da sich alle Merkmale des destruierenden Wachstums und der Wucherung, die wir sonst bei malignen Tumoren als Maßstab anlegen, sich schon bei dem Muttergewebe des Tumors finden, wo diese Eigenschaften durchaus als physiologische zu bewerten sind. Neue Eigenschaften, die sich etwa im anatomischen Bilde äußerten, kann man den Zellen des Chorionepithelioms keineswegs zusprechen. Unterschiede bestehen höchstens in quantitativer Hinsicht. Schon Marchand machte darauf

aufmerksam und verlangte zur Diagnosestellung neben dem anatomischen Befund immer die Berücksichtigung der klinischen Erscheinungen.

Noch mehr Verwirrung kommt in das Krankheitsbild herein durch die Tatsache von spontan oder nach ganz geringen operativen Eingriffen heilenden Chorionepitheliomen. Dies hat dazu geführt, daß man zwischen benignen und malignen Chorionepitheliomen eine Unterscheidung trifft. Es ist bis auf den heutigen Tag aber noch nicht das geringste anatomische Unterscheidungsmerkmal zwischen gutartigen und bösartigen Wucherungen der Chorionepithelien gefunden. Das Auftreten von Metastasen schließt die Möglichkeit der endgültigen Heilung nicht aus. Auch der Befund von Zottenbindegewebe ist keineswegs für die Prognose nach der günstigen Seite hin, wie es Schwarzer tut, zu bewerten. Es sind schon genug Fälle mit tödlichem Ausgang beobachtet worden, bei denen sich Zottenbindegewebe im Primärtumor wie auch in den Metastasen fand. Hitschmann und Christofoletti präzisieren ihren Standpunkt folgendermaßen: „Anatomische Unterschiede zwischen gut- und bösartigen Formen des Chorionepithelioms sind nicht bekannt. Auch die Klinik vermag nicht mit voller Sicherheit die Entscheidung, ob gut- oder bösartig, zu treffen, da einerseits Fälle, die schon Metastasen zeigen, spontan ausheilen können, andererseits klinisch harmlose Fälle sich als bösartige erwiesen haben."

Die Metastasierung des Chorionepithelioms ist bei seiner nahen Beziehung zum Blutgefäßsystem leicht zu erklären. Werden von den in das strömende Blut tauchenden Tumormassen einzelne proliferationsfähige Teile losgerissen, so werden sie mit dem Blutstrom verschleppt und bleiben als Embolus schließlich in einem Gefäß stecken. Hier können die Tumorelemente weiter wuchern und analog den Beobachtungen beim Primärtumor die Gefäßwand von innen durchbrechen, sich im perivaskulären Gewebe ausbreiten und schließlich wieder mit Gefäßen in Verbindung treten. Dieser Durchbruch aus den Gefäßen in das umgebende Gewebe erklärt auch die bei weitem größeren Blutaustritte in den Metastasen.

Metastasierung auf dem Lymphwege ist noch nie einwandfrei beobachtet worden. Finden sich in den regionären Lymphdrüsen sekundäre Tumoren, so sind auch sie als auf dem Blutwege entstanden anzusehen.

Der häufigste Sitz von Metastasen ist naturgemäß, da der Tumor hauptsächlich in die Venen einbricht, die Lunge. Infolge retrograder Embolie entwickeln sich aber auch in der Vagina, und zwar früher als in der Lunge, wie auch im parametranen Bindegewebe in vielen Fällen sekundäre Tumoren. Die paradoxe Embolie wird durch die infolge der vorausgegangenen Gravidität stark erweiterten Venen begünstigt. Manche Autoren wollen auch das Auftreten von Metastasen in der

Leber durch Deportation von Tumorgewebe über die Vaginal- und Hämorrhoidalvenen in die Vena portae erklärt wissen. Eine viel einfachere Erklärung findet diese Metastasenbildung aber durch die Annahme der Verschleppung im großen Kreislauf, die keineswegs zu den Seltenheiten gehört. So konnte Marchand auf einer Sitzung der Medizinischen Gesellschaft zu Leipzig schon im Jahre 1901 über zwei Fälle berichten, in denen sich außer in den Lungen Metastasen im Gehirn fanden, die schon während der letzten Lebenstage deutliche Zeichen vom Vorhandensein eines Hirntumors gaben. Ferner waren sekundäre Tumoren in der Leber, Niere und Darm in großer Anzahl vorhanden, deren Größe zwischen der einer Erbse und einer Kirsche schwankte. Für das Zustandekommen der Metastasen im großen Kreislauf kann man wohl nur in den wenigsten Fällen ein offen gebliebenes Foramen ovale verantwortlich machen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle muß man ein Passieren des Tumormaterials durch den Lungenkreislauf annehmen, oder aber eine neue Aussaat des metastasierenden Materials von einer sekundären Geschwulst in der Lunge nach Durchbruch in eine Lungenvene. Wie die Schnelligkeit des Auftretens und des Wachstums des Primärtumors sehr verschieden sein kann, so ist es auch bei den Metastasen. Es kann ein Primärtumor monate- und selbst jahrelang bestehen, ohne daß er Metastasen macht. In manchen Fällen machen die sekundären Neubildungen eher Beschwerden als die eigentliche primäre Geschwulst, ja es braucht nicht einmal, wie man an der eigenartigen Erscheinung des ektopischen Chorionepithelioms sehen kann, ein Tumor an der Nidationsstelle vorhanden zu sein. Dieses Auftreten von Chorionepitheliom muß man ebenfalls durch Verschleppung von chorialem Epithel erklären, sie müssen auch ihren Ursprung von Chorionepithelien im Bereich der Einnistungsstelle genommen haben. Es ergeben sich hier verschiedene Möglichkeiten, auf die von Zagorjansky-Kissel schon aufmerksam gemacht wird. Die Geschwulst war entweder im Bereiche der Eiansiedlung nur auf die Placenta und die oberflächlichen Schichten der Uteruswand beschränkt und wurde mit der Nachgeburt vollkommen ausgestoßen, oder es kam, was bei der nicht seltenen Neigung zu regressiven Veränderungen ebenfalls denkbar wäre, zur Rückbildung und Ausheilung des Primärtumors. Schließlich wäre noch die Möglichkeit einer selbständigen, von einem Tumor unabhängigen Wucherung von verschleppten Chorionepithelien einer normalen Placenta oder einer Blasenmole in Erwägung zu ziehen. In den Metastasen, wie auch beim ektopischen Chorionepitheliom, das man ja auch nicht als primär, sondern höchstens als selbständig bezeichnen kann, findet sich histologisch derselbe Bau wie bei der Primärgeschwulst. Nur sind die Blutungen stärker.

Seitdem die Spontanheilungen einwandfrei beobachtet waren, die so gar nicht in das Bild der Krankheit passen, hat man die verschiedensten Erklärungen hierfür herangezogen. Bei den Heilungen von Tumoren nach für gewöhnlich dieser Krankheit gegenüber gänzlich mangelhaften operativen Eingriffen, wie z. B. nach einer Ausschabung zu diagnostischen Zwecken, kann man in einzelnen Fällen damit rechnen, daß die gesamte Wucherung glücklicherweise entfernt wurde, was aber beim tiefen Eindringen der chorialen Epithelien in die Uteruswand nicht gerade sehr wahrscheinlich ist. Hitschmann und Christofoletti weisen auf die Gefäßlosigkeit des Tumors und der damit verbundenen mangelhaften Ernährung hin, wodurch die Neubildung der Nekrose verfallen soll. Dem ist wieder entgegenzuhalten, daß sich die Epithelien infolge ihrer verdauenden Fähigkeit und bei ihrer Lage innerhalb von Gefäßen mit strömendem Blut sich die nötige Ernährung selbst leicht beschaffen können. Die Möglichkeit der Nekrotisierung von Tumorgewebe durch mangelnde Ernährung im Innern der Geschwulst, wo die Tumorelemente von Hämotomen, nekrotischem mütterlichem Gewebe und Fibrin umgeben sind, ist nicht von der Hand zu weisen. Dasselbe gilt auch von den Scheidenmetastasen und von ektopischen Geschwülsten in der Scheide, die häufig in derartigen Blutmassen eingebettet sind, daß man sich die Unmöglichkeit oder zum mindesten Schwierigkeit der weiteren Entwicklung vorstellen kann. Manche Autoren wie Fränkel, Zimmermann und Tschamer lassen die Heilung durch Bildung oder Wiederkehr von Schutzstoffen gegen den fötalen Ektoblasten vor sich gehen, eine Meinung, die sehr viel für sich ins Feld führen kann, aber auch noch lange nicht alle Fragen einwandfrei löst.

Da man im pathologisch-anatomischen Bilde keinen Unterschied in den einzelnen Tumoren gefunden hat, den man für die Stellung ihrer Prognose verwenden könnte, so kann man heute nur von einem benignen oder malignen Fall nach Art seines klinischen Verlaufes sprechen. Die Gynäkologen stehen hier untereinander auf einem verschiedenen Standpunkt; die einen bezeichnen die Erkrankung als gutartig, wenn keine Metastasen auftreten, andere richten sich ganz nach dem endgültigen Ausgang der Krankheit, ganz gleich, ob Metastasen vorhanden sind oder nicht. Die letzteren stützen sich auf die Tatsache, daß auch schon Tumoren trotz Metastasierung sich zurückbildeten. Aus den fehlenden Anhaltspunkten für Malignität oder Benignität ergibt sich klar die Forderung, selbst dann die Geschwulst radikal zu entfernen, wenn auch lange Zeit hindurch keine Metastasen aufgetreten sind. Bei dem überaus launischen Verlauf der Krankheit ist man nie sicher, nach welcher Seite sich das Bild wendet. Die gleiche Unsicherheit in der

Prognosestellung betr. Entwicklung eines Chorionepithelioms findet sich bei der Blasenmole, die häufig Vorläuferin des Chorionepithelioms ist.

Die nahen Beziehungen von Blasenmole und der malignen Geschwulstbildung, die sich rein zahlenmäßig aus den verschiedenen Beobachtungen ergeben, werden leicht erklärlich, wenn man das anatomische Bild der Blasenmole betrachtet. Die frühere Virchowsche Lehre, nach der das Wesen der Blasenmole in einer myxomatösen Degeneration der Zotten bestand, ist ersetzt worden durch die Marchandsche Lehre, die die regellose Wucherung der Zottenepithelien mit hydropischer Entartung und schließlicher Colliquationsnekrose des Zottenbindegewebes in den Vordergrund stellt. Die Erkrankung tritt gewöhnlich in den frühen Schwangerschaftsmonaten auf und bewirkt meistens den Tod der Frucht. Betrifft die Entartung nur Teile der Placenta, so kann die Frucht ausgetragen werden.

Histologisch findet man die großartigsten Veränderungen an den Chorionepithelien. Das Bindegewebe ist nur noch ganz spärlich an den Randteilen der Zotten vorhanden und ganz locker mit den Epithelzellen verbunden. Das fötale Ektoderm, repräsentiert durch Syncytium- und Langhanszellen, befindet sich dagegen in einem mächtigen Wucherungszustande. Das Syncytium bildet große Protoplasmaschollen mit zahlreichen Vacuolen, durchzieht die ebenfalls in Wucherung begriffene Langhanssche Zellschicht und dringt in manchen Fällen sogar in das bindegewebige Stroma der Zotten ein. Neumann hielt das Eindringen von syncytialen Massen in das Zottenstroma für besonders gefährlich, da sich seiner Ansicht nach in diesen Fällen ein Chorionepitheliom herausbildet. Auch Oskar Frankl mißt dieser Erscheinung Bedeutung zu, da er hierin eine ganz besonders starke Aktivität des Syncytiums sieht. Die besonders reichliche Vacuolenbildung in dem Syncytium ist nach Ansicht desselben Autors nur eine Vermehrung der normalerweise schon vorhandenen Vacuolen und „Teilerscheinung der Syncytiumwucherung".

Obwohl die Blasenmole eine Erkrankung der Mehrgebärenden ist, werden die Frauen trotzdem sehr häufig von Eklampsie befallen, auch andere Schwangerschaftsintoxikationen treten gehäuft auf. Dieses Verhalten wird mit der Wucherung der Chorionepithelien und der dadurch gesteigerten Abgabe von Stoffwechselprodukten in das Blut der Mutter in Verbindung gebracht.

Die Mole ist oft nur lose mit der Wand des Uterus verbunden, andererseits sind auch Fälle bekannt, bei denen die Mole eine derartige Wucherung entfaltete, daß es zur Ruptur der Wand kam. Zeigt die Mole keine deutlichen destruierenden Eigenschaften, sondern sitzt sie nur tief in der Wand des Uterus, so spricht Robert Meyer von einer

blasigen Placenta accreta. Von einer destruierenden Mole kann man nur sprechen, wenn sie bereits in ein Chorionepitheliom übergegangen ist.

Bei der Blasenmole findet man also alle Vorbedingungen, die man für die Entstehung eines Chorionepithelioms verlangt: außerordentlich starke Wucherungsfähigkeit der Chorionepithelien in nur lockerem Zusammenhang mit dem nur spärlich vorhandenen Zottenbindegewebe. Durante und Pagny sehen in der Art der Ausstoßung der Eihäute bei Blasenmole, sie beobachteten stückweisen Abgang von Decidua, ein günstiges Moment für Zurückbleiben und Wucherung chorioepithelialer Bestandteile.

Bis jetzt ist aber noch nicht bewiesen, daß das Chorionepitheliom nur nach Molenschwangerschaft auftreten kann, ebensogut denkbar ist es auch, daß von zurückgebliebenen Bestandteilen eines Arbotiveies in jungen Monaten, dessen choriale Bestandteile sich auch in mächtiger Proliferation befinden, sich ein maligner Tumor entwickeln kann. Auch die Beobachtungen von Bildungen einer frischen chorialen Invasion unter der Geburt lassen durchaus die Möglichkeit einer Entstehung von malignem Chorionepitheliom nach ausgetragener Schwangerschaft zu. Oskar Frankl legt die Entstehungsmöglichkeiten des Chorionepithelioms folgendermaßen aus: „Alle chorioektodermalen Elemente, seien sie noch an der Zottenoberfläche haftend oder von ihr losgelöst, in situ nidationis oder deportiert, in Konnex mit Choriongewebe oder losgelöst von demselben, in Gewebsspalten oder innerhalb der Blutbahn gelegen, auch alle Elemente der sog. fötalen Invasion, können die Quelle eines Chorioepithelioma malignum werden, sofern ihre Proliferations-, Destruktions- und Arrosionskraft den nämlichen Qualitäten des normalen jungen Trophoblasts noch gleicht, und wenn gewisse, noch zu besprechende Widerstände in Wegfall kommen."

Für die innigen Zusammenhänge des Chorionepithelioms mit Blasenmole sprechen außer den Beobachtungen vom Auftreten der bösartigen Wucherung nach Ausstoßung der Mole vor allen Dingen auch die Metastasen von echtem Chorionepitheliom, während die Mole im Uterus noch vorhanden ist. Diese Metastasen, die sich am häufigsten in der Vagina finden, kommen durch Verschleppung von losgerissenen, in das Blut der Mutter tauchenden Chorionepithelien zustande, sofern diese Zellen die nötige Proliferationskraft in sich bergen.

Es wäre nun wichtig, aus dem anatomischen Bilde schon herauslesen zu können, welche Blasenmole geht in ein Chorionepitheliom über und welche nicht. Neumann glaubte in dem schon erwähnten Eindringen von chorialen Epithelien vor allem vom Syncytium in das Zottenstroma ein Kennzeichen für die Malignität gefunden zu haben. Doch hat man bei gutartig verlaufenden Fällen diese Neumannschen

Zellen schon in reichlicher Zahl gefunden, während man sie bei später in ein Chorionepitheliom ausartenden Fällen vermißt hat.

Die besonders starke choriale Zellinvasion, die sich in einigen Fällen von Blasenmole zeigt, während sie in anderen Fällen fast fehlt, wird von einigen Autoren, u. a. auch von Frankl, für bedeutsam gehalten, doch herrscht über diesen Punkt auch keine Einigkeit, vor allen Dingen sprechen die Befunde von mächtiger Zellinvasion, die man an Uteris gefunden hat, die keine Blasenmole beherbergten, ohne daß ein Chorionepitheliom entstand, dagegen. Dasselbe gilt von der Abspaltung von Zellreihen und Zellsäulen als Zeichen der Malignität. Man muß auch diese Erscheinungen als in das Gebiet der benignen chorialen Zellinvasion gehörend betrachten.

Die Ansicht, daß kleine Blasen bei der Blasenmole für Malignität und große Blasen für Benignität sprächen, ist ebenfalls nicht haltbar, da man fast bei jeder Mole große und kleine Blasen nebeneinander findet. Die kleineren Blasen zeigen aus dem einfachen Grunde, weil sie jünger sind, häufig ein stärker wucherndes Epithel.

Bis jetzt ist es noch unmöglich, aus dem histologischen Bilde eine Prognose zu stellen. Maßgebend ist allein die klinische Beobachtung. Und so hat sich denn im Laufe der Zeit die Regel herausgebildet, daß man die Frauen nach Blasenmolenschwangerschaft von Zeit zu Zeit einer genauen Untersuchung unterzieht, um das gefürchtete Chorionepitheliom beizeiten diagnostizieren zu können.

Die beiden Krankheitsbilder werden ferner noch durch Veränderungen an den Ovarien, die sich bei beiden Erkrankungen finden, miteinander verbunden. In der Ätiologie der Blasenmole und des Chorionepithelioms haben diese Veränderungen am Ovarium, die im wesentlichen aus einer beiderseitigen multiplen Zystenbildung bestehen, von jeher eine große Rolle gespielt.

Die Zahl und die Größe der Zysten, man findet sie haselnuß- bis apfelgroß, ist äußerst verschieden. Der Inhalt ist einmal klar und dünnflüssig, ein andermal grünlich und gallertartig mit geronnenen Fäden und Blut durchsetzt. Die zystische Veränderung ist immer doppelseitig. Der Ovarialtumor selbst wechselt in seiner Größe von Apfel- bis Manneskopfgröße.

Man nahm anfangs an, als man diese offenkundig kranken Ovarien sah und von ihrem gesetzmäßigen Vorkommen überzeugt war, daß diese Eierstöcke ein noch befruchtungsfähiges, aber krankes, zur Degeneration in Blasenmole und weiter in Chorionepitheliom neigendes Ei lieferten. Ludwig Fränkel, der zuerst diese Theorie stützte, suchte später den Grund für die Entartung des Eies in dem Druck, den die vorher

schon vorhandenen Ovarialzysten auf das Corpus luteum ausübten. Das so in seiner Funktion geschädigte Corpus luteum sollte erst nach der Nidation des Eies einen schädlichen Einfluß auf die weitere Entwicklung des Eies ausüben. Nun kommen aber die zystisch degenerierten Ovarien etwa nur in der Hälfte der Fälle bei Blasenmole vor, in der Literatur finden sich Angaben von 43 bis 60%, und wenn sie vorhanden sind, findet man häufig genug ein vollkommen intaktes und ganz normales Corpus luteum. Weiterhin konnte Stöckel nachweisen, daß die multiplen Zysten zum größten Teil nichts anderes waren als Corpus luteum-Zysten. Allerdings veränderten sich, wie im Falle Pick, das makroskopische Bild der Zysten fast vollständig, von einer gerippten und zottenartigen Innenfläche von gelber bis rostbrauner Farbe ist meistens nichts mehr zu sehen, sondern nur mit Hilfe des Mikroskops ist festzustellen, daß die Hohlräume von Luteinzellen ausgekleidet sind. Stöckel beschrieb, abgesehen von dem hochgradigen Ödem der Ovarien, die Zysten als Corpus luteum-Bildung, die aus abnorm schnell gereiften und nicht gesprungenen Follikeln entstand. Und zwar sollten die Luteinzellen aus der Theka interna stammen, also bindegewebigen Ursprungs sein.

Fern von der Innenfläche der Zysten, in der Theka externa finden sich Haufen und Stränge von Luteinzellen, die den Eindruck einer malignen Wucherung machen. Doch Stöckel hält im Gegensatz zu anderen Autoren das Entstehen dieser Zellstränge nicht für einen aktiven Vorgang, sondern die Zellen werden seiner Ansicht nach durch neugebildete Gefäße in die Theka externa versprengt. Während Stöckel nun durch die Blasenmole eine ödematöse Veränderung in den Ovarien und damit eine Begünstigung für das Absprengen von Luteinzellen in das gequollene Stroma des Ovariums bewirken ließ, also die Blasenmole als causa movens für die Veränderungen im Ovarium ansprach, hielten Pick und Jaffé die Ovarialveränderungen für das Primäre. Sie sprechen von einer degeneratio luteinalis polycystica und nehmen nicht eine Behinderung und Schädigung der Corpus luteum-Bildung an, sondern ein Zuviel an Luteinsekret. Sie sagten, nach der Bornschen Hypothese ist für die Einnistung und Entwicklung des befruchteten Eies die innere Sekretion des Corpus luteum verantwortlich zu machen. Darauf gründet sich ihre Theorie, daß „in Fällen von Blasenmolenbildung durch eine primäre Überproduktion von Luteingewebe ein Übermaß chorioepithelialer Aktion und hierdurch die Umwandlung des Eies in Blasenmole veranlaßt wird". Eine Erklärung, warum die Ovarialveränderungen in den meisten Fällen doppelseitig auftreten, gibt Pick nicht. Gerade diese Doppelseitigkeit der Erkrankung des Ovariums läßt aber doch vermuten, daß beide Ovarien nicht gleichzeitig dieselben

Erscheinungen primär zeigen, sondern vielleicht von anderer Seite zu dieser zystischen Degeneration angeregt werden. Dagegen spricht ferner der Befund von vollkommen normalen Ovarien bei Blasenmole, wie Robert Meyer und Carl Ruge feststellen konnten. Ferner müßten diese Ovarialveränderungen, wie Carl Ruge hervorhebt, wenn sie primär vorhanden wären, immer wieder Veranlassung zur Bildung von Blasenmolen bei den damit behafteten Frauen sein, denn es ist ja kein Grund zu der Annahme vorhanden, daß sich die Erscheinungen am Ovarium nach Ausstoßung der Blasenmole zurückbilden. Es ist aber eine alltägliche Beobachtung, daß nach Blasenmole ganz normale Schwangerschaften eintreten können. Schließlich gibt die degeneratio luteinalis polycystica keine Erklärung für die „eigentümlich circumscripte" Wirkung bei partieller Blasenmole. Ruge kommt daher ebenso wie Stöckel zu der Ansicht, daß die Ovarialveränderungen erst eine Folge der Blasenmolenbildung sind. Als nun noch Seitz und Wallart nachwiesen, daß während jeder normalen Schwangerschaft die Luteinzellenhyperplasie zu dem normalen Befund gehört, bekam die Anschauung, daß die Ovarialveränderungen nicht das Primäre seien, eine neue Stütze. Seit Wallart und Seitz war die Ansicht herrschend, daß die Luteinzysten bei Blasenmole durch Wucherung der Theka interna der atresierenden Follikel entständen und daß sie nicht als zystische corpora lutea aufzufassen seien. Die Beobachtung von Rückbildung der Ovarialzysten nach Ausstoßung der Blasenmole, ferner der Befund von reaktiver Luteinzellenwucherung bei normaler Schwangerschaft, die in Analogie zu den Veränderungen bei Mola hydatidosa gesetzt wird und ebenfalls nach Ausstoßung der Frucht zurückgeht, dazu noch die Doppelseitigkeit der Erscheinung sprechen doch sehr für die Theorie, die in der Blasenmole die Ursache für die zystischen Bildungen am Ovarium sieht. Die starke chorioepitheliale Wucherung bei Blasenmole und Chorionepitheliom liefert also den Reiz für eine starke Bildung von Luteinzellen und Zysten, die weit mächtiger ist, als man sie bei einer normalen Gravidität beobachten kann. Seitz nimmt an, daß bei der Wucherung der chorioepithelialen Elemente ein Übermaß von Inkret entsteht, das den Anstoß zur Zystenbildung liefere. Robert Schroeder stimmt letzterer Ansicht auch zu, jedoch kommt er auf Grund seiner Untersuchungen zu einer anderen Anschauung über die Entstehung der Zystenbildung als Seitz. Im Gegensatz zur normalen Schwangerschaft, bei der keine Follikel nachreifen und keine Corpus luteum-Bildung mehr vor sich geht, ist bei Blasenmole „die in einer normalen Gravidität vorhandene Hemmung der Reifung weiterer Follikel und Corpus luteum-Bildung fortgefallen, es sind vielmehr sehr zahlreiche Follikel stark verwachsen und haben sich in Zysten mit

proliferierenden und reifen Luteinsäumen umgewandelt. Die entstehenden Luteinsäume sind keine Theka-Luteinsäume, sondern Granulosa-Luteinsäume". Eizellen vermochte Schroeder in den Zysten nicht mehr festzustellen. Als Grund für die „luteinöse Umbildung" der nicht geplatzten Follikel sieht auch er den wuchernden Trophoblast an. Das Verhältnis von Blasenmole bzw. Chorionepitheliom zu den Ovarien wird heute von fast allen Autoren in letzterem Sinne erklärt.

Nur Penkert verneint, auf Grund eines Falles von nur mikroskopisch feststellbarer Blasenmole aber mit beiderseitigen kindskopfgroßen Ovarialtumoren, ein Abhängigkeitsverhältnis der beiden Erkrankungen voneinander. Er sucht den Grund für beide Erkrankungen in einem Hormon, das in der Schwangerschaft infolge ungenügenden Zusammenstimmens aller Drüsen mit innerer Sekretion gebildet werden soll. Dieses Hormon soll einen schädlichen Einfluß einmal im Sinne der Bildung von Blasenmole und Chorionepitheliom, im anderen Falle auf die Ovarien im Sinne der Luteinzystenbildung, die wieder sekundär schädlich auf das Ei einwirken kann, oder auch gleichzeitig auf Ei und Eierstock ausüben. Auf der Theorie Penkerts aufbauend sucht Carl Herold neuerdings das Verhältnis von Blasenmole und Chorionepitheliom zum Ovarium durch die Beobachtung eines Falles von Chorionepitheliom, das nach Exstirpation der Ovarien ausheilte, zu erklären. Grundlegend für seine Anschauung ist, daß das Luteingewebe für die Gravidität unbedingt erforderlich ist, und zwar soll das Sekret des Luteingewebes die mütterlichen Abwehrstoffe gegen das fötale Ektoderm binden, so daß keine Auflösung erfolgen kann. Luteinwucherung ist also eine Reaktion zum Schutze des fötalen Lebens. Eine richtige Abstimmung in dem Maße, daß die fötalen Zellelemente vor den zerstörenden und auflösenden Fähigkeiten der mütterlichen Abwehrstoffe und umgekehrt die Mutter vor dem schrankenlosen Wachstum der Chorionzellen geschützt ist, soll durch die hormonale Korrelation der Mutter gegeben sein. Fehlt diese Abstimmung der Hormone aufeinander, infolge von konstitutioneller Minderwertigkeit der endokrinen Gesamtanlage, so können die Luteinzellen ungestört wuchern, die mütterlichen Abwehrstoffe werden in zu großem Maße gebunden, die fötalen Zellen erhalten die Oberhand und dringen ihren physiologischen Eigenschaften gemäß zerstörend in das mütterliche Gewebe ein: Es kommt zur Bildung von Blasenmole und Chorionepitheliom. Da nach dieser Auffassung die Ovarialveränderungen infolge des ungenügenden Zusammenstimmens der endokrinen Drüsen vor der Chorioektodermalen Wucherung vorhanden sein müßten, dies aber nicht mit den Beobachtungen von Rückbildung der Ovarialzysten nach Entfernung des fötalen Gewebes, vor allem der Chorionepithelien, zu-

sammenpaßt, läßt Herold auch das Chorion einen Reiz auf die Luteinzellen im Sinne einer Wucherung derselben ausüben.

Diese Theorie erklärt aber nicht, warum diese Frauen, die doch infolge einer konstitutionellen Minderwertigkeit dieser Erkrankung ausgesetzt sind, nicht bei jeder Schwangerschaft von Blasenmole und Chorionepitheliom befallen werden. Es ist aber doch eine alte Erfahrung, daß Frauen nach Blasenmolenschwangerschaft noch ganz normale Graviditäten durchgemacht haben. Weiter, warum verliefen die ersten Schwangerschaften, die Blasenmole befällt bekanntlich vorzugsweise Mehrgebärende, ungestört? Tritt die konstitutionelle Minderwertigkeit erst nach so und so viel Schwangerschaften, und warum tritt sie ein? Wie wird die Blasenmole bei Zwillingsgravidität erklärt, wo nur das eine Ei degeneriert, und der andere Zwilling sich normal entwickelt? Wie wird die partielle Blasenmole erklärt? Wie das Auftreten von Chorionepitheliom nach normaler Geburt? Ferner sind genug Blasenmolen beobachtet ohne die geringsten Veränderungen am Ovarium. Vor allem spricht gegen diese Theorie die Beobachtung, daß trotz doppelseitiger Kastration in den ersten Monaten der Schwangerschaft sich die Frucht weiter entwickeln kann. Es werden hierbei doch alle Luteinzellen entfernt, die mütterlichen Abwehrstoffe könnten ihre auflösende Wirkung jetzt ungehemmt entfalten, da sie durch das Sekret der Luteinzellen nicht gebunden werden.

Die Heilung in dem Falle Herold kann ja zufällig eine von den bekannten Spontanheilungen sein. Es ist durchaus möglich, wenn auch nie zu beweisen, daß dieser Tumor von vornherein die Neigung zur Heilung in sich barg oder aber durch den Eingriff, nicht durch die Entfernung der Luteinsubstanz, sondern vielleicht durch den Eiweißzerfall, der im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie die Reaktion des Körpers anregte und steigerte, günstig beeinflußt wurde.

So muß man auch von dieser Theorie sagen, daß sie keineswegs Klarheit in die Genese der Blasenmole und des Chorionepithelioms bringt. Überhaupt kann man das Ovarium als ätiologisches Moment ausschalten, da sich die Veränderungen, wie schon betont, keineswegs regelmäßig finden, wie man es, um die Frage restlos zu klären, erwarten müßte. Man muß vielmehr nach allen Beobachtungen bis heute noch an dem sekundären Auftreten dieser zystischen Veränderungen festhalten.

Da weder aus den histologischen Bildern des Chorionepithelioms und der Blasenmole noch aus den Bildern der Ovarialzysten Klarheit in die Frage der Ätiologie gebracht wurde, hat man die Aufmerksamkeit auf andere etwa für die Ätiologie in Frage kommenden Momente gelenkt. Man kam auf die verschiedensten mehr oder weniger begründeten

Theorien. Ein Zusammenhang von Chorionepitheliom mit Lues wurde von einigen Ärzten vermutet, andere beschuldigten die zu reichliche Verabreichung schweißtreibender Mittel. Kworostansky glaubte in der Hämoglobinarmut, andere Autoren in der Anämie eine wesentliche Voraussetzung für die Genese des bösartigen Tumors gefunden zu haben. Jedoch sind alle diese angeblichen ätiologischen Faktoren teils Folgeerscheinungen, so die Hämoglobinarmut und die Anämie, teils als rein zufällige Momente anzusehen, so die Lues und die Verabreichung schweißtreibender Mittel. Die von Marchand vertretene Auffassung von der primären Bösartigkeit des Eies scheitert an der Erklärung der partiellen Blasenmole. Wäre die primäre Erkrankung der Decidua maßgebend für die Wucherung des fötalen Ektoblastes, so würde das Chorionepitheliom nicht so selten auftreten, sondern nach jeder dritten bis vierten Schwangerschaft hätten wir eine maligne Wucherung der Chorionepithelien zu erwarten. Die Frage, ob die zystisch entarteten Eierstöcke die Ursache für die pathologische Wucherung darstellen, ist durch die Auffassung von der sekundären Erkrankung der Ovarien abgetan. Veit mißt der Loslösung epithelialer Elemente vom Bindegewebe und der damit veränderten Ernährung der Epithelien große Bedeutung bei. Das Epithel muß bei der Isolierung aber noch jung und proliferationsfähig sein, was vor allem bei totaler und partieller Blasenmole der Fall ist, bei welcher Erkrankung das stark wuchernde Epithel auch nur locker mit dem Zottenstroma verbunden ist. Die größere Wucherung der Chorionepithelien bei Blasenmole wird von Veit damit erklärt, daß die Epithelien die aus dem mütterlichen Blut aufgenommenen Nährstoffe infolge der Obliteration der Gefäße nicht zum Fruchtkörper weiterleiten können, sie deshalb teils im Zottenstroma aufspeichern, teils aber auch selbst zu Zellenneubildungen verwenden. Gegen die Veitsche Anschauung, die sich auf der Ribbertschen Lehre aufbaut, sprechen, worauf Robert Meyer hinweist, die Befunde von chorialer Zellinvasion nach Geburt, Abortus oder nach Ausstoßung einer Blasenmole, wo also die Zellen der Invasion auch aus ihrem gewohnten Zusammenhang gerissen werden, vollkommen vom Zottenstroma losgelöst sind und häufig genug alle Zeichen von Rückbildung vermissen lassen. Ferner müßten die in den Lungen von verstorbenen Wöchnerinnen fast regelmäßig gefundenen chorialen Zellen, die auch aus dem normalen Zellverbande losgelöst in die Lungen verschleppt wurden, dort Wucherungsvorgänge zeigen, zumal auch diese Zellen oft frei von Degenerationserscheinungen sind. Normalerweise werden diese verschleppten Zellen ebenso wie die Zellen der normalen Invasion in Kürze aufgelöst. Da man an den Zellen des Chorionepithelioms trotz eifrigster Bemühungen durchaus gegenüber den normalen Chorion-

epithelien im histologischen Bilde keine neuen Eigenschaften entdecken konnte, dazu die Zellen des malignen Tumors im mütterlichen Organismus noch dieselben Reaktionen hervorrufen, wie man sie während der normalen Gravidität findet, es sei nur an die Colostrum- und Milchsekretion bei Chorionepitheliom und an die Luteinzellenwucherung erinnert, ferner noch an die Bildung einer Dacidua bei ektopischem Chorionepitheliom, so kam man dazu, die Schuld nicht bei den fötalen Zellen, sondern bei der Mutter zu suchen.

Zunächst beschuldigte man Erkrankungen der Uterusschleimhaut, doch sind diese, wie schon bemerkt, so häufig, daß das Chorionepitheliom viel öfters auftreten müßte, wenn die Erkrankungen der Uteruswand für die chorioepitheliale Wucherung wirklich als Ursache anzusehen wäre.

Schließlich kam man auf Grund von Überlegungen über die Auflösung von chorialen Zellen dazu, dem mütterlichen Organismus Schutzstoffe gegen die fötalen Zellen zuzusprechen, die zwar dem Ei die nötigen Entwicklungsmöglichkeiten noch belassen, andererseits dem Körper der Mutter aber den genügenden Schutz vor der destruierenden Wirkung der fötalen Zellen gewähren. Daß diese Abwehrstoffe nicht nur an Uterusmukosa gebunden sein können, zeigt schon die Auflösung von chorialen Zellen im Blut nach Verschleppung sowie nach extrauterinen Graviditäten. So suchte man die Abwehrstoffe im Blute der Frauen. Normalerweise ist das Serum schwangerer Frauen imstande Placentareiweiß und überhaupt fötale Zellen zu lösen. Oskar Frankl konnte nun in drei Fällen von Chorionepitheliom nachweisen, daß das Serum dieser Frauen fötale Zellen nicht aufzulösen vermochte.

Bedauerlicherweise hat bis heute noch niemand es der Mühe wert gefunden, diese Versuche in genügender Anzahl und in eindeutiger Weise zu wiederholen. Nur Zimmermann führte die Versuche noch einmal aus, kam aber leider nicht zu einem eindeutigen Resultat. Jedenfalls ist aber durch die Versuche Frankls der Weg zu weiteren Forschungen gegeben, die das Problem des Chorionepithelioms durch biologische Experimente lösen wollen. Frankl ist der Ansicht, daß die Wiederkehr der Abwehrstoffe das Eintreten von Spontanheilungen erklärt. Durch diese Untersuchungen, falls sie allgemein bestätigt werden, ist aber nicht nur die Erkenntnis der ätiologischen Momente uns wesentlich näher gerückt, sondern es wäre uns auch ein gutes diagnostisches Mittel in die Hand gegeben. Schließlich könnten sie uns auch noch eine Unterscheidung zwischen benignem und malignem Chorionepitheliom ermöglichen. Da diese Reaktion aber noch nicht genügend ausgebaut ist, bleibt uns bis jetzt nur die histologische Unter-

suchung des Tumors zusammen mit den klinischen Beobachtungen zur Diagnosestellung.

Es sei in Kürze noch einmal der typische Befund bei einer Frau mit Chorionepitheliom wiedergegeben. Die Diagnose stützt sich in den wesentlichen Punkten auf die klinischen Erscheinungen, die in Blutungen, die nach normaler Schwangerschaft, Abort oder vor allem nach Blasenmole wiederholt, trotz sicherer Entfernung eines etwa vorhanden gewesenen Placentarpolypen auftreten, verbunden mit hochgradiger Anämie und Kachexie der Kranken, in vielen Fällen auch noch mit Albuminurie vergesellschaftet. Ferner auf den pathologisch-anatomischen Befund, nämlich auf das Vorhandensein eines höckerigen, weichen und bröckligen, blaßrosa bis tiefbraun gefärbten Tumors, in dem man mikroskopisch Langhanszellen und Syncytium durcheinandergemischt mit zahlreichen Nekrosen, Blutungen und mächtiger kleinzelliger Infiltration im umgebenden Gewebe nachweisen kann. Unbedingt sicher ist der mikroskopische Befund drei Wochen nach Ausstoßung der Frucht, da bis dahin die Erscheinungen der benignen chorialen Invasion, die dasselbe mikroskopische Bild haben können wie das Chorionepitheliom, normalerweise zurückgegangen sind.

Bei einem solchen Befund ist man verpflichtet, möglichst schnell den Uterus radikal zu entfernen. Die Methode der Wahl ist die Totalexstirpation. Hitschmann und Christofoletti machten darauf aufmerksam, daß bei der vaginalen Exstirpation die Gefahr besteht, daß Geschwulstteile, die in den parametranen Venen sitzen, losgerissen, verschleppt werden und zu sekundären Tumoren auswachsen. Die regionären Lymphdrüsen brauchen nicht mit entfernt zu werden, da der Tumor nur auf dem Blutwege metastasiert. Die Exstirpation des Tumors ist auch bei schon vorhandenen Metastasen zu empfehlen, da schon häufig die Rückbildung der Tochtergeschwülste nach Exstirpation des Muttertumors beobachtet wurde. Eine Erklärung hierfür kann man in der allgemeinen Kräftezunahme nach der Operation, in dem Aufhören der Blutungen suchen. Weiterhin gelangen die Stoffwechselprodukte des Tumors, die wahrscheinlich die Kachexie hervorrufen, nicht mehr in so großen Mengen in das Blut. Dazu fällt noch die weitere metastasische Einschleppung vom Primärtumor aus fort. Dann wird aber auch durch den bei der Operation gesetzten Eiweißzerfall eine Reaktion im Körper der Frau hervorgerufen, die sich auch gegen die Geschwulst wendet. Auf gründliche Curettagen soll man sich trotz einzelner gemeldeter günstiger Erfolge nicht verlassen. Einzelne Tumorelemente sitzen so fest und tief in der Muskulatur, daß sie durch eine noch so gründliche Ausschabung nicht entfernt werden können. Je frühzeitiger die Diagnose gestellt wird, desto besser ist die

Prognose des Falles. Es ergibt sich daher die Forderung, bei jeder verdächtigen Erscheinung nach Ausstoßung der Frucht das durch Curettage gewonnene Material sorgfältig zu untersuchen, und vor allen Dingen nach jeder Blasenmolenschwangerschaft für möglichst vollkommene Entleerung des Uterus zu sorgen und die Frauen längere Zeit unter Kontrolle zu behalten. Nur so können wir mit gutem Erfolg diese bösartige Erkrankung bekämpfen.

In der Universitätsfrauenklinik zu Heidelberg wurde im April 1926 ein Fall von Chorionepithelioma malignum nach einem Abort beobachtet. Der Fall betraf eine in ihrem Ernährungszustande stark heruntergekommene 20jährige Patientin, deren Familienanamnese nichts besonderes ergab.

Eigene Anamnese: Angeblich immer gesund gewesen.

Menses: Beginn mit 12 Jahren regelmäßig, 8 Tage lang, mit Schmerzen an den beiden ersten Tagen, viel Blutverlust.

Letzte Regel: Wahrscheinlich November 1925 (?). Soll damals zweimal, aber nicht so richtig gewesen sein wie sonst.

Fluor: — Abort: — Partus: —

Schlaf gut, Appetit bis zur Erkrankung gut. Hat jetzt 8 Tage lang gebrochen. Stuhl nach Bettruhe etwas angehalten. Beim Wasserlassen etwas Brennen.

Gegenwärtige Erkrankung.

Nach 2—3maligen, nur schwachen Regelblutungen (3—4 Tage gegen 8 Tage vorher) trat am 30. Dezember eine 7wöchige Blutung mit Pausen von nur 2—3 Tagen auf. Patientin konnte dabei noch arbeiten. Sie hat nur die letzten Tage, bevor sie am 8. Februar in ein Krankenhaus in der Umgebung von Heidelberg kam, einige Tage im Bett gelegen. Im Krankenhaus mußte sie 12 Tage liegen. Angeblich Ausräumung mit starker Blutung. Einige Tage nach der Entlassung erneute Blutung, die eine neue Ausräumung im Krankenhaus nötig machte. Seit 8 Tagen heftige Leibschmerzen, dauernder Brechreiz, 37,5 Temperatur, 110 Puls, zeitweise auch wieder Blutung. Ergänzt wurde diese Anamnese durch folgenden Brief des behandelnden Arztes: Die am 29. 3. 1906 geborene Patientin leidet seit November, Dezember 1925 an unregelmäßigen Blutungen, bald stärker, bald schwächer. Im Februar 1926 Abort in Weinheim ausgeräumt. Starke Blutung infolge von Placentarpolyp. Deswegen zweite Ausräumung. Blutung steht. Seit etwa 8 Tagen heftige Leibschmerzen, dauernder Brechreiz, 37,5 axillar, 110 Puls. Seit 29. 3. kein Erbrechen mehr, nur dauerndes Aufstoßen. Am 31. 3. wieder etwas Blut. Die innere Untersuchung am 1. 4. findet

Adnexe frei, den Uterus fühlbar an der Pubesgrenze, fest und hart. Ziemliche Rectusspannung. Seit heute Nacht wieder sehr starke Blutungen mit heftigen Schmerzen, wobei Blutkoagula in beträchtlichen Mengen mit abgehen. Temperatur 36,9 axillar, Puls 104.

Status.

Hochgradig ausgeblutete Patientin (25% Hgb.). Augen: Pupillen reagieren gut auf Licht und Konvergenz.

Rachenorgane: o. B.

Hals: o. B.

Lungen: Grenzen normal, gut verschieblich, überall reines Vesiculäratmen.

Herz: Aktion regelmäßig, Töne rein. Spitzenstoß im 5. Intercostalraum. Grenzen nicht erweitert.

Abdomen: Weich, nicht vorgetrieben, Milz nicht palpabel. Blinddarm frei.

Nerven: Patellar- und Achillessehnenreflexe nicht auslösbar. Babinski negativ.

Urin: Spur Albumen, Reaktion alkalisch, Zucker negativ.

Gynäkologischer Untersuchungsbefund.

Leicht angeblutetes äußeres Genitale. Cervikalkanal erweitert, für einen Finger bequem durchgängig. Im Cervikalkanal liegen geronnene Blutmassen, der Uterus ist faustgroß, antevertiert und anteflektiert, gut beweglich und nicht druckschmerzhaft. Links hinter dem Uterus eine etwa über faustgroße unbestimmte Resistenz, die nach dem Douglas herabreicht. Abgrenzung nicht genau möglich. Die mikroskopische Untersuchung des in der Ambulanz abgegangenen Gewebsbröckels hat ein Chorionepithelioma malignum ergeben. Patientin wird zwecks Operation auf die chirurgisch-gynäkologische Abteilung verlegt.

In der Nacht vom 8. 4. zum 9. 4. ging ein etwa hühnereigroßes, placentarähnliches, von nekrotischen Herden durchsetztes Gebilde spontan ab. Am 9. 4. 1925 erfolgte Operation.

Operation.

Längsschnitt in der Mittellinie. Nach Eröffnung des Peritoneums präsentieren sich beiderseits je ein zystischer, anscheinend mehrkammeriger Tumor von etwa Faustgröße. Es sind die zystisch umgewandelten Ovarien. Der Uterus zeigt an seiner rechten Kante, ziemlich im fundalen Abschnitt ein haselnußgroßes Horn, das offenbar schon eine Metastase ist. Es wird jetzt das Ligamentum infundibulo-pelvicum beider-

seits umstochen, dann werden an beiden Seiten des Uterus Hackenbillroths angelegt und die Adnexe abgetragen. Nach Umstechung der Ligamenta rotunda und Abschieben der Blase typische Totalexstirpation des an sich etwa normalgroßen Uterus nach Doyen. Hierbei macht es große Schwierigkeiten, den Übergang von Portio in das Scheidengewölbe festzustellen, da das Gewebe sehr schlaff und anämisch ist und eine Portio einfach nicht zu tasten ist. Überdies ist der Muttermund noch erweitert. Schließlich wird aber der Uterus von der Scheide abgesetzt. Scheidenumsäumungsnaht. Scheidenstütztampon und Versorgung der Gefäßstümpfe. Peritoneale Zeltdecknaht. Bei der ganzen Operation geringer Blutverlust.

Operation: Radikaloperation bei Chorionepitheliom.

Nachtrag.

Der Uterus wird aufgeschnitten und es zeigt sich im oberen Halbteil der Corpushöhle an der Hinterwand Tumorgewebe von brauner Farbe und weicher, bröckliger Beschaffenheit. Bei der vorhin erwähnten haselnußgroßen Vorbuckelung handelt es sich nicht um einen Durchbruch, sondern um eine Metastase.

Nachbehandlung.

Die mikroskopische Untersuchung des Tumors ergab ein im Marchandschen Sinne atypisches Chorionepitheliom. Syncytium und Langhanszellen regellos in Haufen und Strängen durcheinanderwachsend. Beide Komponenten etwa gleichstark vertreten. Innerhalb eines Gefäßes sind Geschwulstmassen zu erkennen. Intensive Kernfärbung bei beiden Zellarten. Zahlreiche Mitosen. Im Syncytium oft Vacuolenbildung. Kein Zottenbindegewebe. Im mütterlichen Gewebe Nekrosen und reichliche Rundzellenanhäufung. Diagnose: Chorionepithelioma malignum.

Die Ovarialtumoren bestanden aus multilokulären Zysten, die zum Teil von Luteinzellen der Theka interna ausgekleidet waren und einen blutigen Inhalt hatten, z. T. war die Wand des Lumens von Granulosazellen gebildet, die stark in Wucherung begriffen waren. Hochgradiges Ödem des Ovarialstromas. Diagnose: Luteinzysten bei Chorionepitheliom.

Ob in unserem Falle das Ei zur Blasenmole partiell oder total degeneriert war, läßt sich leider nicht mehr feststellen, da der Abgang des Eies gar nicht beobachtet ist. Histologisch kann man hierfür jetzt keine Anhaltspunkte mehr gewinnen. Immerhin ist nach dem häufig erhobenen Befund von partieller Blasenmole an Abortiveiern die Mög-

lichkeit, daß eine Mola hydatidosa partialis bestanden hat, nicht von der Hand zu weisen. Wie in vielen anderen Fällen, die nicht unter genauer klinischer Beobachtung während des Abortes standen, ist auch unser Fall nicht für die Statistik, die die Häufigkeit der Blasenmole als Antecedenz darstellen soll, zu verwerten.

Das gleiche muß man leider auch von den Ovarialzysten sagen, über deren Entstehung und Entwicklung gar nichts gesagt ist. Als die Kranke am 1. 4. innerlich untersucht wurde, konnte noch keine Veränderung an den Ovarien gefunden werden. Aber am 3. 4. wurde nach Überweisung in die Universitätsfrauenklinik Heidelberg daselbst schon eine etwas über faustgroße unbestimmte Resistenz hinter dem Uterus gefunden, die man nach dem Operationsbefund als Ovarialtumor jetzt ansprechen muß. Es ist immerhin möglich, daß der Ovarialtumor von Faustgröße sich in 3—4 Tagen aus einem normalgroßen oder doch nicht auffallend vergrößerten Ovarium entwickelt hat. In der Literatur existieren kaum genaue Angaben, in welcher Zeit sich die Ovarialtumoren entwickelten. Nur Schroeder bemerkt, daß in den Fällen von Lehmann die Tumoren in ungefähr 7 Tagen sich entwickelt hätten. Damit wäre auch in unserem Falle die Möglichkeit gegeben, daß sich die zystischen Veränderungen in der Zeit zwischen der letzten gynäkologischen Untersuchung und dem Tag der Einlieferung, also in drei Tagen, entwickelt hätten. Dagegen spricht allerdings der von Penkert beobachtete Fall, bei dem sich schon bei den allerersten, nur mikroskopisch feststellbaren Anfängen von Blasenmole klein-kindskopfgroße, höckrige Ovarialtumoren fanden. Das bedeutet doch, wenn man die Ovarialveränderungen als von den Chorionepithelien abhängig und veranlaßt betrachten will, eine äußerst prompte und kräftige Reaktion auf die Wucherung der chorialen Elemente. Santi beobachtete dagegen erst das Auftreten des Ovarialtumors nach Ausstoßung der Blasenmole, jedoch ist ein derartiger Befund noch nicht wieder erhoben worden, scheint also zu den Seltenheiten zu gehören. Für unseren Fall möchte ich die Möglichkeit der Entstehung der Zysten in drei Tagen immerhin zugeben, da nach dem Bericht des einweisenden Arztes am 1. 4. die Untersuchung von einem Facharzt vorgenommen wurde, dem eine vielleicht nur geringe Vergrößerung entgehen konnte, aber nicht die über Faustgröße angeschwollenen Ovarien. Mikroskopisch boten die Zysten unseres Falles das schon häufig beschriebene Bild. Teilweise sind sie von Luteinzellen, die den Granulosazellen entstammen, ausgekleidet, teilweise von Theka-Luteinzellen. Der Inhalt war in einigen Zysten blutig. Außerdem war das Stroma des Ovariums außerordentlich ödematös. Was den Termin der Entstehung des Chorionepithelioms anbelangt, so läßt sich leider auch hier kein bestimmter Tag

festlegen. Die Blutungen bestanden seit dem 30. Dezember, die Kranke ging aber erst nach 7 Wochen zum Arzt. Angeblich wurde ein Abort ausgeräumt. Jedoch schon nach einigen Tagen stellten sich erneute Blutungen ein, die auf einen Placentarpolypen zurückgeführt wurden. Verschlimmert wurde der Zustand noch durch häufiges Erbrechen, starke Schmerzen im Leib und Albuminurie. Deswegen zweite Ausräumung, die auch nur für kurze Zeit half, denn nach wenigen Tagen kehrten die Blutungen wieder. Man sieht also, eine Anamnese, wie sie für Chorionepitheliom gar nicht typischer sein kann. Es besteht kein Zweifel, daß auch schon bei der ersten Ausräumung die maligne Geschwulst vorhanden war. Daraufhin deuten schon die toxischen Erscheinungen, die die Patientin darbot. Vor allem das Erbrechen ist bei einem Chorionepitheliom durchaus nicht selten. Man kann es zu den Gestationstoxikosen rechnen. Ist also im Grunde genommen nichts anderes als die Hyperemmesis gravidarum. Die Gestosen treten gerade bei Blasenmole und Chorionepitheliom, also bei den Krankheiten, die mit einer starken Wucherung der Chorionepithelien einhergehen, gehäuft auf. Eine Erscheinung, die logischerweise dahin führen muß, daß nicht oder nur in geringem Grade die Stoffwechselprodukte des kindlichen Körpers, sondern vor allem die der Chorionepithelien für das Auftreten von Schwangerschaftsvergiftungen verantwortlich gemacht werden müssen. Obwohl die Patientin noch den ganzen Januar hindurch ihre Arbeit, sie ist Fabrikarbeiterin, nachgehen konnte, muß die Entstehung des Tumors nach all den Erscheinungen im Anfang des Monats Januar, also gleich nach dem Abort, verlegt werden. Dabei ist nicht ausgeschlossen, daß die Geschwulst schon vorher bestand und vielleicht den Grund zum Abort abgegeben hat. Es muß also mit einem mindestens dreimonatlichen Bestehen des Tumors bis zur Operation gerechnet werden. Bei nicht operierten Fällen pflegt der Tod 5 Monate nach den ersten Erscheinungen einzutreten. Bei unserer Patientin kam es glücklicherweise nicht zur Metastasenbildung außerhalb des Uterus.

Die Operation wurde von der Patientin einigermaßen gut ertragen, da die Äthernarkose nur kurze Zeit dauerte und wenig von dem Narkotikum erforderte. Außerdem war der Blutverlust sehr gering. Die endgültige Heilung wurde leider durch einen Bauchdeckenabszeß lange hinausgezogen. Das relativ reichliche Auftreten von Komplikationen durch Infektion nach Operation von Chorionepitheliom ist durch die fast stets vorhandene Infektion des Tumors mit pathogenen Keimen veranlaßt. Eine weitere Disposition ist durch die hochgradige Anämie und Widerstandslosigkeit gegenüber Infektionen gegeben. Fragt man sich, konnte die Erkrankung nicht früher diagnostiziert werden, so

muß man der Patientin selbst die Schuld zumessen, da sie erst nach einer siebenwöchentlichen Blutung zum Arzt ging, der nach kurzer Beobachtung den Verdacht auf eine bösartige Erkrankung faßte und die Kranke deshalb in die Klinik schickte. Man kann von Glück sagen, daß die Geschwulst nur ganz geringe Neigung zur Metastasierung hatte, die Operation rechtzeitig ausgeführt werden konnte, und so die Krankheit einen guten Verlauf nahm. Unser Fall diene zur Warnung, daß man es nie unterlasse, in Fällen von rezidivierendem Placentarpolypen, besonders wenn noch hochgradige Kaxechie und leichte Albuminurie dazukommt, eine genaue histologische Untersuchung zu machen. Nur so kann man die Krankheit frühzeitig diagnostizieren und die Klinik kann erfolgreich diese bösartige Erkrankung bekämpfen.

Herrn Professor Dr. von Oettingen bin ich für die Überlassung dieser Arbeit zu besonderem Danke verpflichtet.

Literatur

Ballerini, Zentralbl. f. Gyn. 1912.
Durante et Pagny, Zentralbl. f. Gyn. 1911, Ref.
Fohr und Kratzeisen, Arch. f. Gyn. 1923.
Forsner, Zentralbl. f. Gyn. 1917.
Fränkel, Ludw., Handb. d. Frauenheilk. von Lipmann 1914 Bd. 3 S. 806.
Fränkel, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gyn. Bd. 41 S. 520.
— Arch. f. Gyn. Bd. 68 S. 468.
Frank, Rob. T., Zentralbl. f. Gyn. 1912, Ref.
Frankl, O., Arch. f. Gyn. 1924.
Frankl, Handb. d. Frauenheilk. von Lipmann 1914 Bd. 2.
Gottschalk, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gyn. 1904.
Groudzew, Arch. f. Gyn. 1903.
Hammerschlag, Zeitschr. Bd. 52.
Heimann, Zentralbl. f. Gyn. 1911 S. 932.
Heitz, Otto, Diss. Straßburg 1909 .
Herold, Karl, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1926.
Hitschmann, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904.
Hitschmann und Christofoletti, Wien. klin. Wochenschr. 1911.
van der Hoeven, Arch. f. Gyn. Bd. 62.
Holzapfel, Münch. med. Wochenschr. 1901.
Jaffé, Arch. f. Gyn. Bd. 70.
Jerie, Zentralbl. f. Gyn. 1911.
Kehrer, Zentralbl. f. Gyn. 1912.
Krebs, Julius, Zentralbl. f. Gyn. 1903.
Koßmann, Arch. f. Gyn. Bd. 62.
Kruckenberg, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904.
Küstner, Zentralbl. f. Gyn. 1911 S. 458.
Kworostansky, Arch. f. Gyn. 1903.
— Arch. f. Gyn. Bd. 62.
Marchand, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 39.
— Münch. med. Wochenschr. 1901.
Meyer, Rob., Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1906.
— Arch. f. Gyn. Bd. 100.
— Arch. f. Gyn. Bd. 113.
— Arch. f. Gyn. 1924.
Nagy, Arch. f. Gyn. Bd. 100.
Nagy, Arch. f. Gyn. 1923.
Orthner, Zentralbl. f. Gyn. 1925.
Patellani Zentralbl. 1905.

Penkert, Zentralbl. f. Gyn. 1912 .
— Arch. f. path. Anat. Bd. 229.
Pick, Zentralbl. f. Gyn. 1903.
Polano, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1899.
Poten-Vassmer, Arch. f. Gyn. Bd. 61.
Ruge, Karl, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gyn. 1906 S. 147.
Ruge II, Arch. f. Gyn. Bd. 100.
Runge, Arch. f. Gyn. Bd. 69.
Santi, Zentralbl. f. Gyn. 1910, Ref.
Schimmel, Zentralbl. f. Gyn. 1925.
Schröder, Arch. f. Gyn. Bd. 124.
Schwarzer, Arch. f. Gyn. Bd. 110.
Seitz, Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Gyn. 1913.
— Handb. von Döderlein Bd. 2.
Spiegelberg, Diss. Straßburg 1905.
Stein, Diss. Berlin 1906.
Stöckel, Festschrift für Fritsch 1901, zit. nach Pick.
— Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1906 S. 149.
Straßmann, ebenda S. 151.
Straume, Zentralbl. f. Gyn. 1911, Ref.
Sunde, Zentralbl. f. Gyn. 1921, Ref.
Tschamer, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1923.
Veit, Veits Handb. f. Gyn. 1908 Bd. 3.
Vieting, E., Diss. Würzburg 1910.
Vineberg Zentralbl. 1912, Ref.
Voigt, Zentralbl. f. Gyn. 1925.
Wiezynski, Zentralbl. f. Gyn. 1924.
Winter, Lehrb. d. gyn. Diagnostik, Leipzig 1897.
Zagorjansky-Kissel, Arch. f. Gyn. 1902.
Zimmermann Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.
Zweig, Diss. Jena 1903.

Lebenslauf

Ich, Lothar Clemens Hermann Gottesbüren, wurde am 2. August 1903 zu Cassel als Sohn des Reichsbankbeamten Clemens Gottesbüren und seiner Ehefrau Johanna geb. Kleinschmidt geboren. Nach einem vierjährigen Besuch der Volksschule zu Eickel und einem neunjährigen Besuch des humanistischen Gymnasiums zu Bochum bestand ich Ostern 1922 die Reifeprüfung. Studiengang: Die fünf vorklinischen Semester verbrachte ich in Heidelberg, wo ich im Juli 1924 das Tentamen physicum bestand. In den drei ersten klinischen Semestern war ich in Berlin, in den beiden nächsten in Heidelberg. Im Mai 1927 habe ich das medizinische Staatsexamen abgelegt.